

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 303 536

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 75 07555

(54) Nouveaux sels d'aluminium, leur préparation et les compositions qui les contiennent.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 31/205, 7/38; C 07 C 101/04.

(22) Date de dépôt 11 mars 1975, à 15 h 38 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 41 du 8-10-1976.

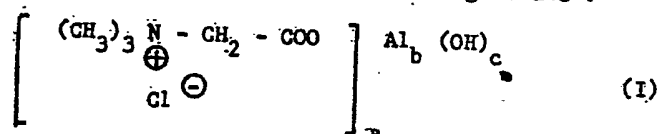
(71) Déposant : RHONE-POULENC INDUSTRIES, résidant en France.

(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

La présente invention, à la réalisation de laquelle ont participé Messieurs André, Henri PASSEDOUET et Robert PIPON, concerne de nouveaux sels d'aluminium du chlorure de bétafne de formule générale :



leur préparation et les compositions qui les contiennent.

Dans la formule générale (I) :

a est un nombre entier de 1 à 4

b est un nombre entier de 1 à 5

c est un nombre entier égal ou supérieur à 1

les nombres a, b et c sont liés par la relation $3b = a + c$

et le rapport $\frac{b}{a}$ est égal ou supérieur à 1 et inférieur ou égal à 2,5.

Selon l'invention les produits de formule générale (I) peuvent être préparés par action d'un dérivé réactif de l'aluminium sur le chlorure de bétafne en solution aqueuse, ledit dérivé réactif de l'aluminium étant utilisé en quantité correspondant à la proportion de ce métal dans le produit de formule générale (I).

Comme dérivé réactif de l'aluminium, on utilise de préférence les alcoolates. Les alcoolates qui conviennent particulièrement bien sont ceux qui sont obtenus à partir des alcools aliphatiques contenant 1 à 3 atomes de carbone, tels que le méthylate, l'éthylate ou l'isopropylate d'aluminium.

De préférence on fait réagir l'isopropylate d'aluminium en suspension dans l'isopropanol sur une solution aqueuse du chlorure de bétafne à une température comprise entre 50 et 80°C.

Les produits de formule générale (I) obtenus selon le procédé de la présente invention peuvent être séparés du milieu réactionnel après concentration de ce dernier sous pression réduite et éventuellement traitement du résidu obtenu par un mauvais solvant tel que l'acétone ou l'éther éthylique.

Les produits de formule générale (I) présentent des propriétés pharmacologiques remarquables associées à une faible toxicité. Ils sont particulièrement intéressants comme anti-ulcères et comme agents protecteurs de la muqueuse gastro-intestinale et ils possèdent aussi une bonne activité cicatrisante.

Chez l'animal, les sels de formule générale (I) se sont montrés actifs à des doses comprises entre 0,25 et 1 g/kg par voie orale sur les ulcères gastriques induits expérimentalement, chez le rat, selon la technique de H. Shay et coll., *Gastroenterology*, 5, 43 (1945), ou chez le cobaye, par l'administration d'histamine selon la technique de W. Anderson et J. Watt, *J. Physiol. (Londres)*, 147, 52 P (1959).

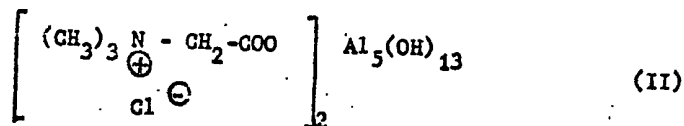
En outre les nouveaux produits selon l'invention possèdent des propriétés antipérispirantes et déodorantes intéressantes qui les rendent particulièrement utiles en cosmétologie.

10 Le produit de formule générale (I) dans laquelle $a = 2$, $b = 5$ et $c = 13$ se révèle particulièrement actif.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, montrent comment l'invention peut être mise en pratique.

Exemple 1 -

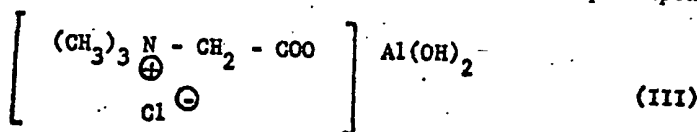
15 A 61,8 g (0,402 mole) de chlorure de bétafne dissous dans 3000 cm³ d'eau distillée à 60°C, on ajoute en 10 minutes, 205,8 g (1,005 mole) d'isopropylate d'aluminium en suspension dans 300 cm³ d'isopropanol anhydre. Après la fin de l'addition, le milieu réactionnel est agité et chauffé à 60°C pendant 3 heures. L'isopropanol est ensuite éliminé par distillation sous pression réduite. Après filtration du milieu réactionnel pour éliminer les impuretés insolubles, le filtrat est concentré sous pression réduite jusqu'à siccité. Le produit blanc obtenu est repris plusieurs fois par de l'éther éthylique, filtré puis séché sous pression réduite à 40°C. On obtient ainsi 124,6 g (0,188 mole) de sel d'aluminium du chlorure de bétafne sous forme d'une poudre
25 blanche qui répond à la formule :



Al % = 20,8 (théorie = 20,4)

Exemple 2 -

En opérant comme à l'exemple 1, mais à partir de 199,5 g de chlorure de bétafne (1,3 mole) dans 1300 cm³ d'eau et de 266 g d'isopropylate d'aluminium (1,3 mole) dans 260 cm³ d'isopropanol; on obtient 257 g de sel d'aluminium du chlorure de bétafne sous forme d'une poudre blanche qui répond à la formule :



Les compositions pharmaceutiques contenant un ou plusieurs dérivés de formule générale (I) à l'état pur ou en présence d'un diluant ou d'un enrobage, constituent un autre objet de la présente invention. Ces compositions peuvent être mises sous forme appropriée à la voie orale, rectale, parentérale ou topique, notamment dermique.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des émulsions pharmaceutiquement acceptables, des solutions, des suspensions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions selon l'invention pour administration parentérale peuvent être des solutions stériles aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions.

Les compositions pour administration rectale sont des suppositoires qui peuvent contenir, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao ou la suppo-cire.

Les topiques se présentent notamment sous forme de pommades.

Les compositions selon l'invention sont particulièrement utiles en thérapeutique humaine dans le traitement des gastrites et gastralgies médicamenteuses et diverses et dans le traitement des maladies ulcéreuses (ulcère gastrique ou duodénal, ulcère peptique).

En thérapeutique humaine, les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement ; elles sont généralement comprises entre 1 et 5 g par jour par voie orale pour un adulte.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

Exemple -

On prépare selon la technique habituelle des comprimés ayant la composition suivante :

- sel d'aluminium du chlorure de bétafne de formule (II)	...	0,500 g
5 - amidon	...	0,150 g
- silice précipitée	...	0,095 g
- stéarate de magnésium	...	0,005 g

La présente invention concerne aussi les compositions cosmétiques antiperspirantes et déodorantes qui contiennent un ou plusieurs produits de formule générale (I) en association avec un véhicule cosmétique approprié et éventuellement avec des agents microbicides.

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous diverses formes et plus particulièrement sous forme de lotions, de crèmes, de poudres, de lait ou d'aérosols.

15 Dans ces compositions la teneur en produit de formule générale (I) est généralement comprise entre 0,01 et 5 %.

Les lotions sont soit des solutions aqueuses, soit des solutions hydroalcooliques qui contiennent entre 0,01 et 1 % en poids de produit de formule générale (I).

20 Les crèmes sont des émulsions d'une huile minérale, animale ou végétale dans l'eau qui contiennent entre 0,01 et 5 % en poids de produit de formule générale (I).

Les compositions sous forme de poudres contiennent entre 0,01 et 5 % en poids de produit de formule générale (I) en mélange avec du talc et un 25 ou plusieurs produits agglomérants.

Les compositions sous forme d'aérosols contiennent une solution hydroalcoolique de produit de formule générale (I) et au moins un propulseur liquéfié sous pression.

L'exemple suivant, donné à titre non limitatif, illustre une composition cosmétique selon l'invention.

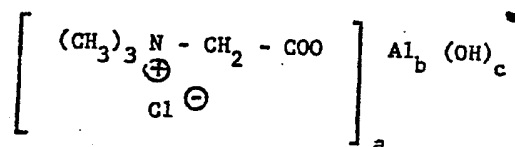
Exemple -

On prépare un talc déodorant et antiperspirant ayant la composition suivante :

- sel d'aluminium du chlorure de bétafne de formule (II)	...	5 g
35 - stéarate de magnésium	...	5 g
- oxyde de titane	...	5 g
- acide salicylique	...	2 g
- talc	...	q.s.p. 100 g

RE V E N D I C A T I O N S

1 - Un sel d'aluminium du chlorure de bétafne caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :



5 dans laquelle :

a est un nombre entier de 1 à 4

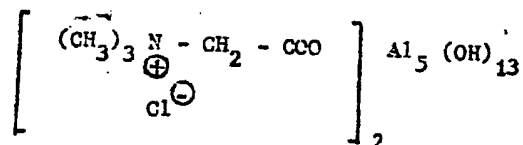
b est un nombre entier de 1 à 5

c est un nombre entier égal ou supérieur à 1

les nombres a, b et c sont liés par la relation $3b = a + c$ et le rapport $\frac{b}{a}$

10 est égal ou supérieur à 1 et inférieur ou égal à 2,5.

2 - Un sel d'aluminium du chlorure de bétafne selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il répond à la formule :



3 - Procédé de préparation d'un sel d'aluminium du chlorure de bétafne selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé réactif de l'aluminium sur le chlorure de bétafne en solution aqueuse, ledit dérivé réactif de l'aluminium étant utilisé en quantité correspondant à la proportion de ce métal dans le sel d'aluminium selon la revendication 1.

4 - Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le dérivé réactif de l'aluminium est un alcoolate d'aluminium.

5 - Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'alcoolate d'aluminium est l'isopropylate d'aluminium.

6 - Procédé de préparation du sel d'aluminium du chlorure de bétafne selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on fait réagir 2,5 moles d'isopropylate d'aluminium par mole de chlorure de bétafne en solution aqueuse.

7 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un ou plusieurs produits selon la revendication 1 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles.

2303536

8 - Composition cosmétique antiperspirante et déodorante caractérisée en ce qu'elle contient un ou plusieurs produits selon la revendication 1 en association avec un véhicule cosmétique appropriée.